

2321844

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 平3-181475

⑫ Int.Cl.⁵

C 07 D 295/18
A 61 K 31/40

識別記号 庁内整理番号
Z AAM 7451-4C
7475-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)8月7日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 ピロリジン誘導体およびそれを有効成分とする抗健忘症剤

⑮ 特 願 平1-321830

⑯ 出 願 平1(1989)12月12日

⑰ 発明者 斎藤 静男 東京都大田区大森北2-13-1 アサヒビール株式会社応用技術研究所内

⑱ 出願人 アサヒビール株式会社 東京都中央区京橋3丁目7番1号

⑲ 代理人 弁理士 友松 英爾

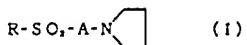
明細書

1. 発明の名称

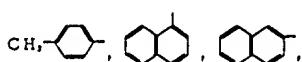
ピロリジン誘導体およびそれを有効成分とする抗健忘症剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、Rは下記のいずれかである。)



(ここで、nは6~8である。)、Aはアミノ酸残基である。)

で示されるピロリジン誘導体。

2. 一般式



(式中、RおよびAは前記と同一である。)

で示されるピロリジン誘導体を有効成分として含有する抗健忘症剤。

3. 発明の詳細な説明

【技術分野】

本発明は新規なピロリジン誘導体およびそれを有効成分として含有する抗健忘症剤に関する。

【従来技術】

プロリン特異的エンドペプチダーゼは、オキシトシン不活性化酵素として、子宮中から発見された(Science, 173, 827(1971))。この酵素は、記憶に関係があるとされるパソブレッシン、TRH等を不活性化することから、プロリン特異的エンドペプチダーゼを阻害することにより、記憶に関係があるとされるペプチドの代謝を抑制し、健忘症の予防や治療を行う研究が行われている(蛋白質・核酸・酵素 25(6), 513(1980); 日本農芸化学会誌 58(11), 1147(1984); J.Neurochem., 41, 69(1983); 同 42, 237(1984))。

そこで、プロリン特異的エンドペプチダーゼ

特開平3-181475(2)

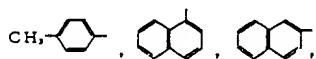
を阻害する薬物として、種々のプロリン誘導体が合成されてきた。例えば、プロリルプロリナール誘導体〔蛋白質・核酸・酵素、29,127(1984)、日米理誌、89,243(1987)〕、2-置換(例えばアルデヒド、アルキル、アリル、カルボキシまたは水酸基置換)のN-アシルピロリジン誘導体(特開昭61-37764号、特開昭61-183297号、特開昭61-238775号、特開昭61-238799号および特開昭62-114957号公報参照)、2-オキソピコリジン誘導体(特開昭62-461号公報参照)、さらには2-非置換のN-アシルピロリジン誘導体(特開昭62-114978号公報参照)などであり、これらが次々と合成され、スクリーニングされてきた。

【構成】

第1の本発明は、一般式

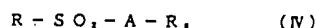


(式中、Rは下記のいずれかである。



(式中、Aはアミノ酸残基である。)

を縮合反応に付す方法、あるいは(IV)一般式(V)および(V)で示される化合物



(式中、RおよびAは前記と同一であり、R₁は水酸基またはハロゲンである。)



を縮合反応に付す方法などがある。

本発明のピロリジン誘導体を抗健忘症剤として使用する場合は、例えば錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、散剤、注射剤、貼付剤などの適宜な剤型をもって投与できる。これらの剤型による各種製剤の固形にあたっては、賦形剤、溶解補助剤、結合剤、防腐剤、安定剤、香料などを使用することができる。

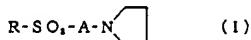
錠剤、カプセル剤などに協和することのできる補助剤の具体例は次のものである。トラン



(ここで、nは6~8である。)、Aはアミノ酸残基である。)

で示されるピロリジン誘導体に関する。

第2の本発明は、一般式

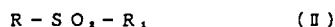


(式中、RおよびAは前記と同一である。)

で示されるピロリジン誘導体を有効成分として含有する抗健忘症剤に関する。

本発明のピロリジン誘導体は、同一の薬効があることで知られている唯一の市販商品“アニラセタム”(ロッシェ社)よりはるかに高いプロリン特異的エンドペプチダーゼ阻害活性を示す。

本発明のピロリジン誘導体の製造法は、(I)一般式(II)および(III)で示される化合物



(式中、Rは前記と同一であり、R₁は水酸基またはハロゲンである。)

トゴム、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチンのような結合剤、糊化性セルロースのような賦形剤、コーンスターク、前ゲル化スターク、アルギニン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、スクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香料、単位使用形態がカプセルの場合、上記のタイプの材料のほかに脂肪油のような液状組体を含有することができる。種々の他の材料は被覆剤としてまたは用量単位の物理的形態を別の方法で変化するために存在させることができる。例えば錠剤はシェラック、シュガーまたは両方で被覆することができる。シリップまたはエリキシルは活性化合物、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料およびチェリーまたはオレンジ香味のような香料を含有することができる。

注射用の滅菌組成物は注射用水、ゴマ油、ヤ

特開平3-181475(3)

シ油、ピーナツ油、鶴実油などのような天然発生植物油などの賦形薬中に活性物質を溶解または懸濁させることによって通常の医薬実施に從って処方することができる。緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤などを必要に応じて混和することができる。

この抗健忘症剤の投与は、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射などの各種注射あるいは経口投与、経皮投与などの種々の方法によって行なうことができるが、特に好ましいのは経口投与ならびに静脈内投与であり、その投与量は、一般には、経口投与の場合は1日5~900mg、静脈内投与の場合は1日1~500mgが好ましく、1日数回に分けて投与されてもよい。老人性痴呆症等の健忘症の種類や症状あるいは投与方法などによりその投与量は変化することが一般的であり、上記範囲外で投与することもできる。

(実施例)

以下に本発明のビロリジン誘導体の実施例について述べる。

乾燥後、酢酸エチルを減圧留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させた(0.82g, 57%)。

実施例2

N-p-トルエンスルホニル-L-アラニルビロリジン(化合物No.1)の合成

実施例1のp-トルエンスルホニル-L-アラニンの代わりに、p-トルエンスルホニル-グリシンを用いることにより製造した。

実施例3

N-p-トルエンスルホニル-L-ロイシルビロリジン(化合物No.3)の合成

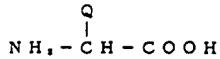
p-トルエンスルホニル-L-ロイシンを用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

実施例4

N-p-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニルビロリジン(化合物No.4)の合成

p-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニンを用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

なお、アミノ酸を一般式、



で表わすと、Qが(i)鎖状構造のもの、(ii)環状構造のもの、(iii)芳香族構造のものに大別できるが、

(i)の代表例は、実施例1, 2, 3, 6

(ii)の代表例は、実施例5, 9

(iii)の代表例は、実施例4, 7, 8

である。

実施例1

N-p-トルエンスルホニル-L-アラニルビロリジン(化合物No.2)の合成

p-トルエンスルホニル-L-アラニン(1.2g)およびビロリジン(0.35g)をDMF(20mL)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.0g)および水溶性カルボジイミド(VSCL)(1.0g)を氷冷下攪拌しながら加え、30分間攪拌を続けた。さらに、室温で一夜放置後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を、10%クエン酸、7%炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄後、ボウショウにて

実施例5

N-p-トルエンスルホニル-L-プロリルビロリジン(化合物No.5)の合成

p-トルエンスルホニル-L-プロリンを用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

実施例6

N-2-ナフチルスルホニル-L-ロイシルビロリジン(化合物No.6)の合成

2-ナフチルスルホニル-L-ロイシンを用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

実施例7

N-2-ナフチルスルホニル-L-フェニルアラニルビロリジン(化合物No.7)の合成

2-ナフチルスルホニル-L-フェニルアラニンを用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

実施例8

N-オクチルスルホニル-L-フェニルアラニルビロリジン(化合物No.8)の合成

オクチルスルホニル-L-フェニルアラニンを

用いることにより実施例1と同様の方法により

製造した。

実施例9

N-オクチルスルホニル-L-プロリルピロリジン(化合物No.9)の合成

オクチルスルホニルクロリド(213mg)、N-L-プロリルピロリジン・塩酸塩(204mg)およびトリエチルアミン(0.28ml)をジクロルメタン(5ml)に溶解し、2時間室温で攪拌した。ジクロルメタンを減圧留去後、残渣を酢酸エチルで抽出し、0.1M HCl、0.1M NaOHおよび水で洗浄後、ボウショウにて乾燥し、酢酸エチルを減圧留去後、目的物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させた(160mg, 47%)。

これらの化合物の理化学的性状を表-1に示す。

(以下余白)

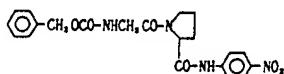
表 - 1

化合物	MS 融点 (m°)	分子式 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	元素分析(%) (計算値) (実測値)		NMRスペクトル (CDCl_3 , TMS標準, δ)
			C	H	
1 (M ⁺)	147~148	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	54.60 (54.44 0.2H ₂ O)	6.49 (6.35 9.41)	9.79 1.7-2.1(4H, m), 2.4(3H, s) 3.15-3.75(6H, s) 7.3547.45(each 2H, d, J=8Hz)
2 (M ⁺)	146~147	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	56.74 (56.64 0.2H ₂ O)	6.80 (6.91 9.58)	9.45 1.25(6, J=3Hz, br), 1.5-2.0(4H, 2.4(3H, s), 2.8-3.4(4H, s), 3.7-4.3(1H, s), 5.7-6.1(1H, br), 7.387.75(each 2H, d, J=8Hz)
3 (M ⁺)	148~149	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	60.33 (60.47 0.2H ₂ O)	7.74 7.58	8.28 1.05(8H, d, J=8Hz), 1.1-2.2(3H, 2.4(3H, s), 2.9-3.4(4H, s), 3.7-4.2(1H, s), 5.5-5.8(1H, s), 7.387.81(each 2H, d, J=8Hz)
4 (M ⁺)	116~118	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	64.49 (64.33 0.2H ₂ O)	6.49 6.54	7.52 1.3-1.7(4H, s), 2.4(3H, s), 2.2- 3.2(8H, s), 3.8-4.4(4H, s), 6.0- 6.21(1H, br)
5 (M ⁺)	144~146	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	59.60 (59.68 0.2H ₂ O)	6.88 6.69	8.69 1.7-2.3(8H, s), 2.35(3H, s), 3.3 4.05(6H, s), 4.5-4.8(1H, s), 7.388.75(each 2H, d, J=8Hz)
6 (M ⁺)	174~176	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	64.14 (64.06 0.2H ₂ O)	7.00 7.06	7.48 1.95(8H, d, J=8Hz), 1.2-1.8(7H, 2.8-3.3(4H, s), 5.6-5.9(1H, br), 7.3-8.5(7H, s)
7 (M ⁺)	178~179	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	67.62 (67.55 0.2H ₂ O)	5.92 5.92	6.86 1.0-1.5(4H, s), 2.0-3.0(6H, s), 3.9-4.4(1H, s), 5.9-6.1(1H, br), 7.2(5H, s), 7.3-8.5(7H, s)
8 (M ⁺)	52~54	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	59.27 (58.60 0.2H ₂ O)	9.36 10.41	8.13 0.8-1.05(3H, s), 1.2-1.7(1H, s), 1.75-2.4(8H, s), 3.0-4.0(8H, s), 4.5-4.85(1H, br)
9 (M ⁺)	53~54	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	63.35 (63.29 0.2H ₂ O)	8.71 8.69	7.03 0.8-1.05(3H, s), 1.1-1.5(12H, 4.1-4.6(1H, s), 5.5-5.9(1H, br), 7.2(5H, s)

特開平3-181475(5)

プロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害

式(I)の化合物のプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性阻害効果を、同ペプチダーゼの残存活性によって示した。実験法は、芳本忠、鶴大典:蛋白質、核酸、酵素、29(2), 127(1984)に準拠したものである。この方法は、Z-Gly-Pro-o-pNAを用いる方法である。すなわち、20mMトリス塩酸緩衝液(pH7.0)1mLに0.25mMの酵素液と、40%ジオキサンに溶かした5mMの下記の式で示すZ-Gly-Pro-pNA(生化学工業およびBACHEM社より市販)0.25mMを加え、30°Cで5分反応させる、1M酢酸緩衝液(pH4.0)0.5mLを加えて反応を止め、410nmでの吸光度を測定する。



結果は、表-2に示した通りである。なお、標準として公知のアニラセタムを用いて、その場合の残存活性も示してある。特に断わらない限り、終濃度は1mMである。

表-2

化 合 物 号	残 存 活 性 (%)
1	51.2
2	34.9
3	45.2
4	13.3
5	13.6 *
6	63.9
7	76.5
8	23.9 *
9	70.4 *
アニラセタム	86.8

* 最終濃度0.1mM

残存活性(%)の数値が小さいほどプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害効果が大きいことを示す。

*のあるものは、*のないものに較べて最終濃度が1/10であるから、とくに効果が大きいグループである。

〔効 果〕

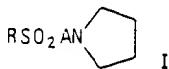
本発明により、新規な化合物を提供するとともに、これを有効成分とする抗健忘症剤は、市販品に較べて、はるかに高いプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害による抗健忘効果を示す。

特許出願人 アサヒビール株式会社

代理人 弁理士 友 松 英 周



AN 1992:20931 ZCPLUS
DN 116:20931
TI Preparation of N-[(sulfonylamino)acetyl]pyrrolidines as amnesia inhibitors
IN Saito, Shizuo
PA Asahi Breweries, Ltd., Japan
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.
CODEN: JKXXAF
PI JP03181475 A2 910807 Heisei
AI 89JP-0321830 891212
DT Patent
LA Japanese
OS MARPAT 116:20931
GI

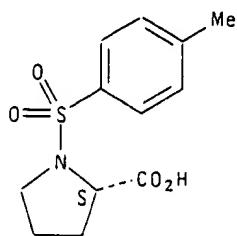


AB The title compds. I [R = 4-tolyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, (CH₂)_nMe; A = amino acid residue; n = 6-8] and amnesia inhibitors contg. I as active ingredients are claimed. I inhibits proline-specific endopeptidase (II) involved in inactivation of peptides related to biol. memory. A DMF soln. of L-*p*-MeC₆H₄SO₂NHCHMeCO₂H and pyrrolidine was treated with 1-hydroxybenzotriazole and H₂O-sol. NH:C:NH under stirring at 0° for 30 min then the reaction mixt. was kept at room temp. overnight to give I (R = *p*-tolyl, A = L-NHCHMeCO) (III). II in Tris buffer was treated with a dioxane soln. of Z-Gly-Pro-pNA (Z = CO₂CH₂Ph, pNA = NHC₆H₄NO₂-4) in the presence of III at 30° for 5 min, to show a residual activity of 51.2%, vs. 86.8% for aniracetam.

IT 51077-01-1
(acylation with, of pyrrolidine)

RN 51077-01-1 ZCPLUS

CN L-Proline, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)
Absolute stereochemistry.



RN 51077-01-1 ZCPLUS